

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-267955

(P2003-267955A)

(43)公開日 平成15年9月25日(2003.9.25)

(51)IntCl. ⁷ C 0 7 D 233/58	識別記号	F I C 0 7 D 233/58	テーマコード* (参考)
---	------	-----------------------	--------------

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願2002-70513(P2002-70513)

(22)出願日 平成14年3月14日(2002.3.14)

(71)出願人 000001063

栗田工業株式会社

東京都新宿区西新宿3丁目4番7号

(72)発明者 八木 稔

東京都新宿区西新宿3丁目4番7号 栗田工業株式会社内

(72)発明者 戸田 英三夫

岡山県岡山市京橋町7番11号木屋 803号室

(74)代理人 100086911

弁理士 重野 剛

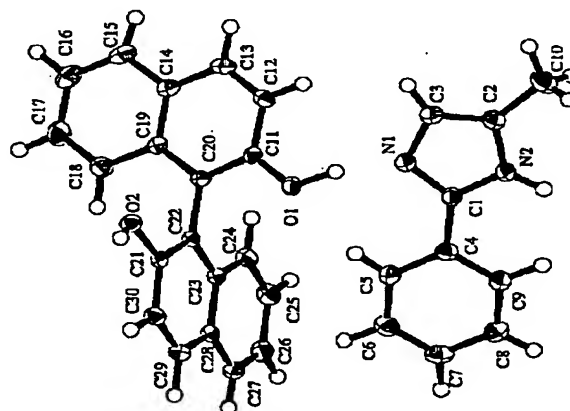
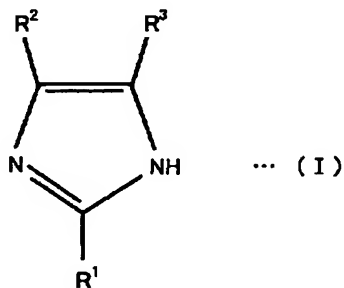
(54)【発明の名称】 イミダゾール類の互変異性体固定化方法及び固定化剤

(57)【要約】

【課題】 互変異性体が存在するイミダゾール類の互変異性体の一方のみを固定化する。

【解決手段】 下記一般式 (I) で表される構造を有し、互変異性体が存在するイミダゾール類を、ホスト化合物を用いて包接結晶化することにより、その互変異性体の一方のみを包接結晶中で固定化する。

【化6】

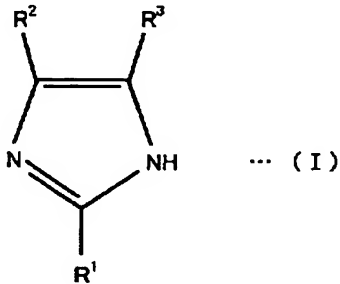


1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式（I）で表される構造を有し、互変異性体が存在するイミダゾール類を、ホスト化合物を用いて包接結晶化することにより、その互変異性体の一方のみを包接結晶中で固定化することを特徴とするイミダゾール類の互変異性体固定化方法。

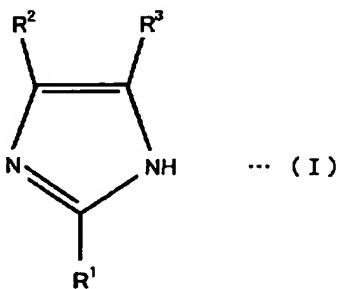
【化1】



（上記一般式（I）において、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、各々独立に、水素原子；置換基を有していても良い、炭素数1～20の直鎖又は分枝鎖のアルキル基；置換基を有していても良い、炭素数3～20のシクロアルキル基；置換基を有していても良い、炭素数1～20の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基；置換基を有していても良い、炭素数3～20のシクロアルコキシ基；カルボキシ基；チオカルボキシ基；置換基を有していても良いフェニル基；置換基を有していても良いナフチル基；置換基を有していても良いアントラニル基；置換基を有していても良いベンジル基を表し、 R^2 と R^3 とは異なる置換基である。）

【請求項2】 下記一般式（I）で表される構造を有し、互変異性体が存在するイミダゾール類の一方の互変異性体のみを包接することにより結晶として固定化することを特徴とするイミダゾール類の互変異性体固定化剤。

【化2】



（上記一般式（I）において、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、各々独立に、水素原子；置換基を有していても良い、炭素数1～20の直鎖又は分枝鎖のアルキル基；置換基を有していても良い、炭素数3～20のシクロアルキル基；置換基を有していても良い、炭素数1～20の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基；置換基を有していても良い、炭素数3～2

2

0のシクロアルコキシ基；カルボキシ基；チオカルボキシ基；置換基を有していても良いフェニル基；置換基を有していても良いナフチル基；置換基を有していても良いアントラニル基；置換基を有していても良いベンジル基を表し、 R^2 と R^3 とは異なる置換基である。）

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、互変異性体が存在するイミダゾール類を、ホスト化合物を用いて包接結晶化することにより、その互変異性体の一方のみを包接結晶中で固定化させる固定化方法及び固定化剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】化学物質の中には、その物質の液体状態、或いはその物質を溶媒に溶解させた時に互変異性を示す、即ち互変異性体が存在する化合物が存在することが報告されている（HETEROCYCLES, Vol. 1, 32, No. 2, p. 329, 1991）。このような互変異性を示す化合物は、これを原料として溶媒中で化学反応させると、互変異性体が存在するために、様々な副生成物が生成したり、化学反応率（収率や選択率）が悪くなるなどの現象が起こる。このため、目的化合物の収率が悪くなると共に、目的化合物の精製のための分離精製工程が必要になり、更には副生成物の廃棄処理工程も必要になる。このように、互変異性を示す化合物を原料とする合成には、互変異性体起因する種々の問題が存在しているため、合成に先立ち、原料中の互変異性体を分離することが望まれる。

【0003】従来、このような互変異性を示す化合物についての研究は、NMRスペクトル分析などにより行われているが、従来において、イミダゾール類の互変異性体の一方のみを取り出し、その構造や物性を明らかにした例は報告されていない。また、イミダゾール類が種々の多分子系ホスト化合物により包接されることが、特開平5-194711号公報で報告されているが、互変異性を示すイミダゾール類の一方の異性体を選択的に固定化することは明らかにされていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記従来の実情に鑑みてなされたものであって、互変異性体が存在するイミダゾール類の互変異性体の一方のみを固定化する固定化方法及び固定化剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明のイミダゾール類の互変異性体固定化方法は、下記一般式（I）で表される構造を有し、互変異性体が存在するイミダゾール類を、ホスト化合物を用いて包接結晶化することにより、その互変異性体の一方のみを包接結晶中で固定化することを特徴とする。

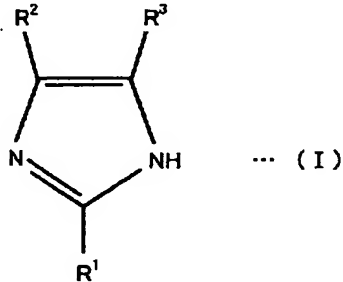
【0006】本発明のイミダゾール類の互変異性体固定

3

化剤は、下記一般式 (I) で表される構造を有し、互変異性体が存在するイミダゾール類を、ホスト化合物を用いて包接結晶化することにより、その一方の互変異性体のみを包接することにより結晶中で固定化することを特徴とする。

【0007】

【化3】

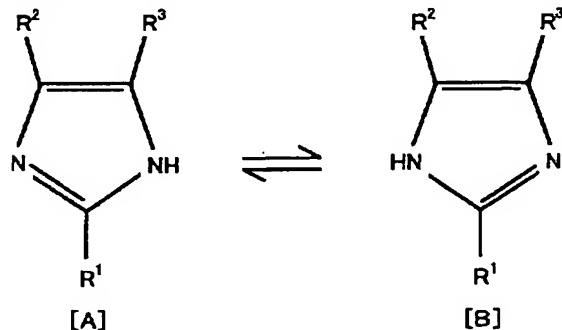


(上記一般式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、各々独立に、水素原子；置換基を有していても良い、炭素数1～20の直鎖又は分枝鎖のアルキル基；置換基を有していても良い、炭素数3～20のシクロアルキル基；置換基を有していても良い、炭素数1～20の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基；置換基を有していても良い、炭素数3～20のシクロアルコキシ基；カルボキシ基；チオカルボキシ基；置換基を有していても良いフェニル基；置換基を有していても良いナフチル基；置換基を有していても良いアントラニル基；置換基を有していても良いベンジル基を表し、 R^2 と R^3 とは異なる置換基である。)

【0008】上記一般式 (I) で表される構造を有し、置換基 R^2 と R^3 とが異なるイミダゾール類は、溶液中では下記化合物 [A] と [B] とが平衡状態で共存していることが報告されている (HETEROCYCLE S, Vol. 32, No. 2, p. 329, 1991)。

【0009】

【化4】



【0010】本発明では、このような互変異性体が存在するイミダゾール類の一方の互変異性体のみをゲスト化合物として、ホスト化合物により包接化すると共に結晶

4

化することにより固定化することができる。

【0011】従来において、互変異性を示すイミダゾール類の一方の互変異性体のみを固定化した例はこれまでに報告されていないが、本発明によればホスト化合物を用いてこれを包接結晶化することで固定化することが可能となり、このように一方の互変異性体のみを固定化した包接化合物をそのまま結晶状態で化学反応させることにより、副生成物の少ない選択的な化学反応を行って、イミダゾール類を原料とする合成の反応率を改善することが期待される。

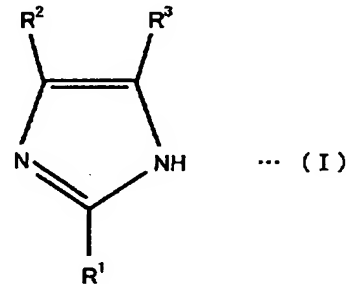
【0012】

【発明の実施の形態】以下に本発明のイミダゾール類の互変異性体固定化方法及び固定化剤の実施の形態を詳細に説明する。

【0013】本発明において、固定化の対象となる互変異性を示すイミダゾール類は、下記一般式で表される構造を有するものである。

【0014】

【化5】



(上記一般式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、各々独立に、水素原子；置換基を有していても良い、炭素数1～20の直鎖又は分枝鎖のアルキル基；置換基を有していても良い、炭素数3～20のシクロアルキル基；置換基を有していても良い、炭素数1～20の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基；置換基を有していても良い、炭素数3～20のシクロアルコキシ基；カルボキシ基；チオカルボキシ基；置換基を有していても良いフェニル基；置換基を有していても良いナフチル基；置換基を有していても良いアントラニル基；置換基を有していても良いベンジル基を表し、 R^2 と R^3 とは異なる置換基である。)

【0015】上記一般式 (I) における置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 の炭素数1～20の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基、炭素数3～20のシクロアルキル基、炭素数1～20の直鎖もしくは分枝鎖のアルコキシ基、炭素数3～20のシクロアルコキシ基が有する置換基としては、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、アミド基、フォルミル基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基等が挙げられ、これらの置換基1個で置換されていても良く、また、同種又は異種の置換基の2個以上で置換されていても良い。

【0016】また、上記一般式（I）における置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 のフェニル基、ナフチル基、アントラニル基、ベンジル基が有し得る置換基としては、炭素数1～20の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数3～20のシクロアルキル基、炭素数1～20の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基、炭素数3～20のシクロアルコキシ基、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、アミド基、フォルミル基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基等が挙げられ、これらの置換基1個で置換されていても良く、また、同種又は異種の置換基の2個以上で置換されていても良い。なお、フェニル基、ナフチル基、アントラニル基、ベンジル基に置換されたアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、シクロアルコキシ基は、更に水酸基、カルボキシル基、アミノ基、アミド基、フォルミル基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基等で置換されていても良い。

【0017】本発明において、固定化の対象となる互変異性を示すイミダゾール類としては、具体的には、4-メチルイミダゾール、4-エチルイミダゾール、2-メチル-4-メチルイミダゾール、2-エチル-4-メチルイミダゾール、2-イソプロピル-4-メチルイミダゾール、2-ウンデシル-4-メチルイミダゾール、2-ヘプタデシル-4-メチルイミダゾール、2-シクロヘキシル-4-メチルイミダゾール、2-フェニル-4-メチルイミダゾール、2-ナフチル-4-メチルイミダゾール、2-ベンジル-4-メチルイミダゾール、2-フェニル-4-メチル-5-ヒドロキシメチルイミダゾール、4-カルボキシルイミダゾール、4-チオカルボキシルイミダゾール、2-メチル-4-メチル-5-カルボキシルイミダゾール、2-メチル-4-メチル-5-ジチオカルボキシルイミダゾール、2-アミノエチル-4-メチルイミダゾール、2-メチルイミダゾール-4-カルボン酸、2-メチル-4-フォルミルイミダゾール、2-フェニル-4-フォルミルイミダゾール、2-エチル-4-メチル-5-フォルミルイミダゾール、2-シアノエチル-4-メチルイミダゾール、2-クロロメチル-4-メチルイミダゾール、2-(4'-ヒドロキシ)シクロヘキシル-4-メチルイミダゾール、2-(4'-メチルフェニル)-4-メチルイミダゾール、2-(4'-ヒドロキシフェニル)-4-メチルイミダゾール、2-(4'-アミノフェニル)-4-メチルイミダゾール、2-(4'-ニトロフェニル)-4-メチルイミダゾールなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0018】また、これらのイミダゾール類の互変異性体の一方のみを包接するホスト化合物としては、これらのイミダゾール類の一方の互変異性体のみを包接できるものであれば良く、特に限定はされない。

【0019】ホスト化合物としては、単分子系、多分子系、高分子系、無機系ホストなどが知られている。

【0020】単分子系ホストとしては、シクロデキストリン類、クラウンエーテル類、クリプタンド類、シクロファン類、アザシクロファン類、カリックスアレン類、シクロトリペラトリレン類、スフェランド類、環状オリゴペプチド類などが挙げられる。

【0021】多分子系ホストとしては、尿素類、チオ尿素類、デオキシコール酸類、ベルヒドロトリフェニレン類、トリ-*o*-チモチド類、ピアンスリル類、スピロビフルオレン類、シクロフォスファゼン類、アセチレンアルコール類、フェノール類、ビスフェノール類、トリスフェノール類、テトラキスフェノール類、ナフトール類、ジフェニルメタノール類、カルボン酸アミド類、カルボン酸類、イミダゾール類、ヒドロキノン類などが挙げられる。

【0022】高分子系ホストとしては、セルロース類、デンプン類、キチン類、キトサン類、ポリビニルアルコール類などが挙げられる。

【0023】また、無機系ホストとしては、グラファイト類、粘土鉱物類、モンモリロナイト類、ゼオライト類などが挙げられる。

【0024】これらのうち、包接能力が、ゲスト化合物であるイミダゾール類の分子の大きさに左右されにくい多分子系ホストがより有効である。多分子系ホストとしては、具体的には、1, 1, 6, 6-テトラフェニルヘキサ-2, 4-ジイン-1, 6-ジオール、ビス- β -ナフトール、1, 1'-ビス(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキサン、ジフェン酸ビスジシクロヘキシルアミド、フマル酸ビスジシクロヘキシルアミドなどが挙げられる。

【0025】このようなホスト化合物を用いて、前記イミダゾール類の一方の互変異性体を包接結晶化して包接化合物を得る方法としては、ホスト化合物及びゲスト化合物のイミダゾール類をその両方を溶解する溶媒に混合して溶解又は加熱溶解して放置する再結晶法；ホスト化合物及びゲスト化合物のイミダゾール類を溶媒を用いずに直接混合する直接混合法などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0026】なお、包接化合物を形成するイミダゾール類とホスト化合物との割合は当該イミダゾール類及び用いるホスト化合物の種類によって異なるが、一般的には、イミダゾール類：ホスト化合物＝1：0.2～5（モル比）であるため、包接化合物の製造に当っては、このようなモル比となるように、イミダゾール類及びホスト化合物を反応させることが好ましい。

【0027】このようにして得られた包接化合物に互変異性体のいずれが包接されているかについては、得られた包接化合物のX線結晶構造解析を行うことで判断することができる。また、得られた包接化合物の結晶構造解析結果から、一方の互変異性体の分子構造（原子間結合距離、結合角度など）を確認することもできる。

【0028】本発明では、互変異性を示すイミダゾール類の一方の互変異性体のみを固定化させる方法として、包接結晶化技術が利用できることを明かにしているが、このようにして一方の互変異性体が固定化された包接化合物をそのまま固体状態で化学反応に供することにより、選択的な化学反応を行うなど、その工業的有用性は極めて大きい。

【0029】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明する。

【0030】実施例1

ビス-β-ナフトール（以下「BNO」と略記する）0.286mg（1mmol）とメタノール10mlをサンプル瓶に入れて加熱溶解し、これに2-フェニル-4-メチルイミダゾール（以下「2P4MI」と略記する）0.158mg（1mmol）を入れ、再度加熱溶解して室温にて放置した結果、BNO/2P4MI=1/1（モル比）の包接化合物が結晶として得られた。この包接化合物のX線結晶構造解析を行った結果、図1に示す如く、2P4MIは包接化合物の結晶の中で2-フェニル-5-メチルイミダゾールの状態で固定化されていることが明らかになった。

【0031】2P4MIの一方の互変異性体を取り出し、解析した例はこれまでに報告されていないが、本結果より、包接結晶化することでイミダゾール類の一方の互変異性体を固定化できることが明らかになった。

【0032】実施例2

BNO 0.286mg（1mmol）とメタノール10mlをサンプル瓶に入れて加熱溶解し、これに4-メチルイミダゾール（以下「4MI」と略記する）0.0*30

*82mg（1mmol）を入れ、再度加熱溶解して室温にて放置した結果、BNO/4MI=1/1（モル比）の包接化合物が結晶として得られた。この包接化合物のX線結晶構造解析を行った結果、図2、3に示す如く、4MIは包接化合物の結晶の中で4-メチルイミダゾールの状態で固定化されていることが明らかになった。

【0033】4MIの一方の互変異性体を取り出し、解析した例はこれまでに報告されていないが、本結果より、包接結晶化することでイミダゾール類の一方の互変異性体を固定化できることが明らかになった。

【0034】

【発明の効果】以上詳述した通り、本発明のイミダゾール類の互変異性体固定化方法及び固定化剤によれば、互変異性体が存在するイミダゾール類を、ホスト化合物を用いて包接結晶化することにより、その互変異性体の一方のみを包接結晶中で固定化させることができる。このため、例えば、一方の互変異性体のみを固定化した包接化合物をそのまま固体状態で化学反応に供することにより、副生成物の少ない選択的な化学反応を生起させることが可能となり、目的物の分離精製工程や副生成物の廃棄処理工程を軽減して、効率的な合成を行うことができる。

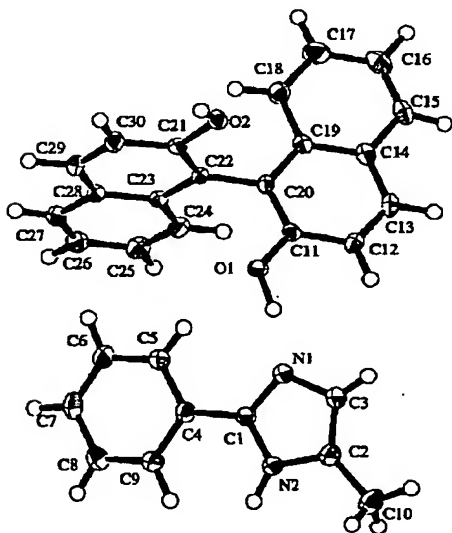
【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1で得られたBNO/2P4MI包接化合物のX線結晶構造解析結果を示す図である。

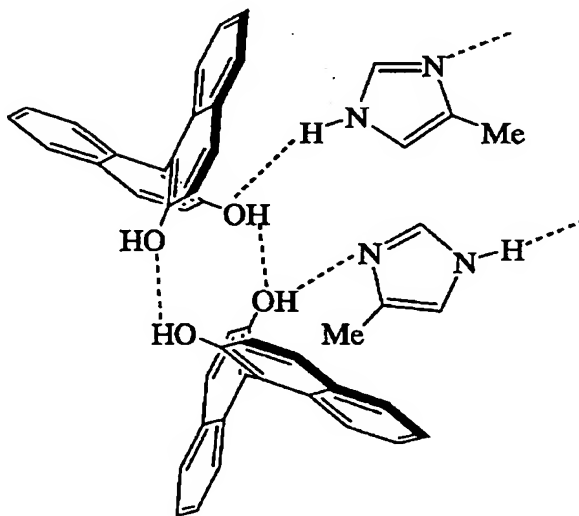
【図2】実施例2で得られたBNO/4MI包接化合物のX線結晶構造解析結果を示す図である。

【図3】実施例2で得られたBNO/4MI包接化合物のX線結晶構造解析により得られた該包接化合物の化学式を示す図である。

【図1】



【図3】



【図2】

